Lane Medical Library

Ein Beitrag zur Therapie der Dystrophia Muskulorum Progressiva.

Von

Morris Kanner

Aus dem Hauner'schen Kinderspital der Universität München.
(Dir. Geheimrat Prof. Dr. Meinhard von Pfaundler).

Ein Beitrag zur Therapie der Dystrophia Muskulorum Progressiva.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin

verfaßt und einer
Hohen medizinischen Fakultät der
Bayer. Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Morris Kanner
aus New York, U.S.A.

1936
Druck von Ph. Waizmann, München, Landwehrstraße 24

Referent: o. ö. Professor Geheimrat Dr. M. v. Pfaundler.

Meinen lieben Eltern gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154015_0222

INHALTSVERZEICHNIS.

I. Einleitung.

II. Frühere Auffassung von der Ursache dieses Leidens und seine Behandlungsweise.

III. Neuere physiologische Gedankengänge und sich daraus ergebende Behandlungsvorschläge für die Dystrophia Musculorum progressiva.

IV. Beschreibung eines mit Glykokoll behandelten Falles von progressiver Muskeldystrophie.

V. Kreatin-Kreatininstoffwechsel-Studien bei 4 gesunden ungefähr gleichaltrigen Kindern.

VI. Zusammenfassung.

I. Einleitung.

Als Dystrophia musculorum progressiva wird die Gesamtheit jener Formen von Muskelatrophien bezeichnet, die ihre primäre Ursache in der pathologischen Veränderung innerhalb der Muskelfaser selbst haben.

Die klinische Erscheinungsform der Muskeldystrophie zeigt trotz mancher Verschiedenheiten der beschriebenen Verlaufsarten so viele gemeinsame Eigentümlichkeiten, daß schon allein das äußere Bild die innere Verwandtschaft dieser Formen erkennen läßt.

Fast alle Formen der Dystrophie treten familiär und hereditär auf. Häufig sieht man die Erkrankung bei Geschwistern und zwar dann oft in der gleichen Form. Knaben sind öfters betroffen als Mädchen.

Das Schicksal der erkrankten Kinder ist überaus trostlos. Der fortschreitende Schwund bestimmter, für die Fortbewegung wichtiger Muskelgebiete fesselt die Kranken schließlich für immer in den Fahrstuhl, bis irgend eine interkurrente Erkrankung, zuweilen die eintretende Insuffizienz der Atemmuskulatur sie von ihrem Leiden erlöst.

Wie dieser Muskelschwund zustande kommt, ist vollständig unbekannt. Das heredofamiliäre Auftreten und das Zusammentreffen mit anderen Mißbildungen wie Muskeldefekten usw., spricht für eine Minderwertigkeit der Keimanlage, die eine Degeneration der autonomen Muskelinnervation zur Folge hat.

Die anatomischen Veränderungen der erkrankten Muskulatur bestehen zunächst in einer mannigfachen Volumenveränderung der einzelnen Muskelfasern. Sie werden rund, zeigen regelmäßig eine bedeutende Vermehrung ihrer Kerne und meist eine beträchtliche Zunahme des interstitiellen Bindegewebes, das bei der pseudohypertrophischen Form reichlich Fetteinlagerung zeigt. Bisweilen hypertrophieren hier die Fasern zuerst und verfallen erst später der allgemeinen Atrophie. Das interstitielle Fettgewebe kann schließlich die atrophische Muskulatur zum großen Teil ersetzen. Von der Zusammensetzung des Muskel-Binde-Fettgewebes hängt das Aussehen des erkrankten Muskels ab. Seine Farbe ist heller, als die des normalen, manchmal deutlich gelb. Schließlich verschwindet das Fett zum größten Teil und es bleiben nur feste, fibröse Bindegewebszüge zurück. An den Muskelfasern selbst bleibt die Querstreifung fast immer bis zuletzt erhalten; niemals finden sich in größerem Maße Degenerationserscheinungen. Damit hängt zusammen, daß fibrilläre Zuckungen fast ausnahmslos fehlen, desgleichen lassen sich fast nie Entartungsreaktionen nachweisen.

Nach den Eigentümlichkeiten, die sich teils auf die Lokalisation der vorzugsweise befallenen Muskelgebiete, teils auf die besondere Art der anatomischen Veränderungen beziehen, lassen sich 3 Formen der progressiven Muskeldystrophie abgrenzen:

Die pseudohypertrophische Form, die Erb'sche juvenile Dystrophie und den Typ von Landouzy-Dejerine.

Die Pseudohypertrophie entwickelt sich fast ausnahmslos im Kindesalter, meist zwischen dem 2. und 7. Lebensjahr. Sie beginnt stets allmählich ohne besondere Gelegenheitsursache. Die bisher gesunden und kräftigen Kinder fangen an unsicher auf den Beinen zu werden. Während Arme und Beine noch ganz normal sind, wird das Gehen immer schwieriger und nimmt bald ein kennzeichnendes Gepräge an. Der Gang wird wegen der Schwäche der Mm. Glutaei med. watschelnd, der Bauch scheint vorgetrieben, die Lendenwirbelsäule ist stark lordotisch, der ganze Oberkörper wird nur mit Mühe auf den Beinen balanciert. Charakteristisch ist das Aufrichten des Rumpfes aus der liegenden Stellung; die Kinder stellen sich zuerst auf alle vier Extremitäten und richten sich durch Aufstützen der Arme auf die Knie allmählich in die Höhe, sie klettern förmlich an sich selbst empor. Die erkrankten Muskeln zeigen eine ungewöhnliche Volumenzunahme infolge der Vermehrung des interstitiellen Fettes. Bisweilen fehlen die Patellarreflexe wegen der Erkrankung des Quadriceps. Die Sensibilität bleibt völlig normal. Der Tod erfolgt durch eine hinzutretende Komplikation, häufig von Seiten der Lunge.

Die Erb'sche juvenile Form beginnt gewöhnlich im Pubertätsalter, meistens zwischen dem 12. und 16. Lebensjahr. Es werden nicht selten auch Mädchen befallen, während die infantile Form fast nur bei Knaben beobachtet wird. Das Leiden kann wie bei der infantilen Form beginnen, häufig werden aber die oberen Extremitäten zuerst ergriffen. Dabei zeigt die Reihenfolge der erkrankenden Muskeln eine ganz bestimmte Gesetzmäßigkeit. Die Funktionsstörungen ergeben sich aus dem Befallensein der Muskulatur des Schultergürtels.

Der Landouzy-Dejerine-Typ ist ausgezeichnet durch die Beteiligung der Gesichtsmuskulatur. Die Störung der Mimik, das den sehr kennzeichnenden Gesichtsausdruck, die sogenannte „facies myopathica". Gleichzeitig oder später werden noch andere Gebiete befallen und zwar vorzugsweise die Schultermuskulatur, während Zungenmuskulatur, Kau- und Schlundmuskeln stets normal bleiben.

Die Prognose der beiden letzten Formen ist ebenfalls schlecht. Die meisten Kranken sterben innerhalb von 5 — 10 Jahren.

II. Frühere Auffassung von der Ursache dieses Leidens und seine Behandlungsweise.

Wegen des heredofamiliären Auftretens sah man die Ursache des Leidens in einer primären Keimschädigung, die sich in einer

Störung der autonomen Muskelinnervation auswirkte. Die, vor allem von dem Japaner Ken Kuré, vertretene Ansicht der gestörten sympathischen Muskelinnervation wurde gestützt durch die Versuche von Cuschmann, der durch Zerstörung des Halssympathikus experimentell die Symptome der Erb'schen Dystrophia hervorrufen konnte. Den Sitz der Störung suchte Westphal in den, dem vegetativen Nervensystem übergeordneten Zellen der Stammganglien.

Auf dieser Idee baute sich die von Kuré angegebene Adrenalin-Pilocarpin Therapie der Muskeldystrophie auf, die zur Grundlage die antagonistisch erregende und lähmende Wirkung dieser Stoffe auf das vegetative Nervensystem hat.

Goralewsky Godehard und Elsbet Engel veröffentlichten 1932 einen nach dem Schema von Kuré behandelten Fall von Dystrophie:

Vorinjektion von 0,1 ccm der 1 promill. Lösung Suprarenin und 0,1 ccm der 1%igen Lösung Pilocarpin, abwechselnd jeden Tag je 0,2 Suprarenin und 0,2 Pilocarpin. Insgesamt 50 Injektionen. Schon nach 14 Tagen subjektiv spürbare Besserung. Dann deutliche Volumenvermehrung der Muskulatur und meßbare Zunahme der Kraft. Patient konnte wieder arbeiten. Am wenigsten Fortschritte machte die Rückenmuskulatur. Es kommt bei dieser Behandlung wohl weniger zu einer völligen restitutio ad integrum, als zu einem Sistieren der Erkrankung. Gleichzeitige medikomechanische Maßnahmen müssen die Behandlung unterstützen.

Diese Autoren schreiben: „Das Wesentlichste aber ist unseres Erachtens, daß die kombinierte Adrenalin- und Pilocarpinbehandlung zur Zeit die einzige Möglichkeit darstellt, in den bisher hoffnungslos progredierten Verlauf der Muskeldystrophie einzugreifen und die Patienten vor dem bisherigen Schicksal der sog. „Wanderdystrophiker" zu bewahren. Die Behandlung stellt deshalb gerade aus sozialer Indikation die Methode der Wahl dar, zumal hier ein völliges Übereinstimmen zwischen experimenteller Genese und therapeutischer Auswirkung gegeben ist."

Ebenfalls gute Ergebnisse berichten Kuré und Shigao Okinaka. Nach ihrer Meinung wirken die Injektionen heilend; zum mindesten hemmen sie ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung.

Hough jr. und Garry de N. erzielten in 38 Fällen mit der Kuré'schen Behandlung symptomatische Besserung, aber nur, wenn diese noch vor der Gehunfähigkeit der Kranken einsetzte. Später war eine Besserung nicht mehr zu erzielen. Aussetzen der Injektionen brachte sofortige Verschlechterung.

Stscherbach führte in die Behandlung der progressiven Muskeldystrophie die Calcium-Iontophorese ein. In 80% der Fälle sah man Besserung.

Plewsner, Blocking und Bruck zeigten, daß diese weder durch direkte Wirkung der mittels des Stromes eingeführten

Ca-Ionen auf den erkrankten Muskel, noch durch deren Eindringen ins Blut zu erklären ist. Man kam schließlich dann zu der Vorstellung eines vegetativen Reflexes. Die durch den Strom eingeführten Ca-Ionen bewirken eine Änderung der Ionen-Konjunktur in den Muskeln und führen somit auch zu einer Änderung der Stoffwechselvorgänge im Gewebe. Daraus resultiert einerseits eine Besserung des Zustandes der dystrophischen Muskeln, andererseits eine Erhöhung der Reizbarkeit. Als Angriffspunkt der Ionen sind die intracutanen Nervenendigungen anzusehen. Theoretisch kann die Ca-Iontophorese durch intracutane und intramuskuläre Injektionen von Ca Cl_2 ersetzt werden, was aber an der Schmerzhaftigkeit dieser Applikation scheitert. Der Vorteil der Iontophorese besteht darin, daß die Ca-Ionen schon mit ganz schwachen Strömen (0,2 MA pro 1 qcm) in die Hautschicht eingeführt werden können. Die zentripetalen und zentrifugalen Teile des reflektorischen Bogens verlaufen im Grenzstrang des N. Sympathicus. Das Zentrum des Reflexes ist in den vegetativen Kernen der Oblongata und des Zwischenhirns und in den reflektorischen Verbindungen zwischen diesen Kernen zu vermuten. Dieser Reflex wird erhöht durch den Einfluß von Adrenalin und erniedrigt durch Pilocarpin.

Aber noch zahlreiche andere Therapievorschläge beweisen, wie wenig schließlich all jene Behandlungsmaßnahmen befriedigten. So sah man vor allem auf Hebung des Allgemeinbefindens durch gute Ernährung und war bemüht, jede komplizierende Erkrankung von dem Dystrophiker fern zu halten. Mäßige Übung der noch brauchbaren Muskeln wurde empfohlen, doch sollte man es nicht bis zum Eintreten des Müdigkeitsgefühles kommen lassen. Auch Solbadkuren und prolongierte laue Bäder führten bisweilen zu merklicher Besserung der Muskelfunktion, desgleichen milde Massage und Galvanisation. Vor faradischer Reizung wurde dagegen gewarnt. (Bing). Gute Erfolge sah man manchmal durch Strychnin; auch mit Schilddrüsensubstanz und durch Gaben von Hypophysenextrakt konnten verschiedene Autoren in einzelnen Fällen Besserung erzielen, die aber von anderen Forschern nicht bestätigt werden konnten.

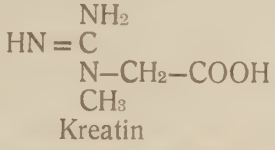
Allard und Tordens versuchten es mit Einspritzungen von Muskelsaft, um die Funktionstüchtigkeit und elektrische Erregbarkeit der erkrankten Muskeln zu bessern.

Eine gewisse Bedeutung hatte die orthopädische Behandlung mancher, sich aus dem Funktionsausfall bestimmter Muskel herleitender Folgezustände erlangt. Hier kamen vor allem in Frage die Tenotomie der Achillessehne bei Spitzfuß, Sehnentransplantationen, Stützapparate bzw. Versteifung schlotternder Gelenke, Fixation der Scapula an den Thorax u. a. m. Diese Art der Behandlung ist jedoch heute zum großen Teil wieder verlassen worden.

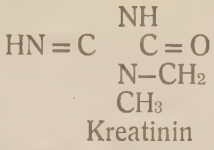
III. Neuere physiologische Gedankengänge und sich daraus ergebende Behandlungsvorschläge für die Dystrophia Musculorum progressiva.

Die Erforschung des normalen Muskelstoffwechsels und seiner Abweichungen bei der Muskeldystrophie lassen heute das Wesen dieser Erkrankung in einer Störung des intermediären Kreatin- und Kreatininstoffwechsels erkennen.

Kreatin ist Methylguanidinessigsäure. Kreatinin ist das Anhydrid des Kreatins. Erhitzt in sauren Medien wird Kreatin in Kreatinin umgewandelt, in alkalischer Lösung tritt das Gegenteil ein. Die enge Verbindung zwischen diesen beiden Substanzen läßt sich aus folgenden Formeln ableiten:

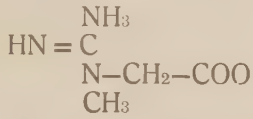


Kreatin



Kreatinin

Man vermutet außerdem, daß freies Kreatin in der Form eines endogenen Salzes von der Formel



vorhanden ist.

Das Gesamtkreatin des menschlichen Körpers findet sich zu 98% in der Muskulatur, verbunden mit Phosphorsäure zu Phosphagen, einer leicht reversiblen Verbindung, die während der Kontraktion aufgespalten und in der Ruhepause resynthetisiert wird.

Das Phosphagen wird durch das im Blut vorhandene Ferment Phosphatase in Kreatin, Kreatinin und Phosphorsäure gespalten, wobei große Energiemengen geliefert werden. Diese freie Energie setzt die Kontraktion in Gang. Der Abbau des Glykogens ist bekannt. Die Erholungsphase ist dann vollständig, wenn die Milchsäure zu Glykogen resynthetisiert ist und das Phosphagen wieder aufgebaut ist, wozu Kreatin und Kreatinin gebraucht werden. Nach Untersuchungen von Nevin über den Muskelchemismus bei der progressiven Muskeldystrophie ergab sich, daß der gesamtsäurelösliche P auffallend niedrig war. Der Phosphagengehalt war niedriger als normal, ebenso die prozentuale Spaltung bei der Kontraktion.

Während dem Kreatin im intermediären Stoffwechsel des Muskels eine wichtige funktionelle Bedeutung zuerkannt wird, hält man das Kreatinin heute allgemein für eine Stoffwechselschlacke. (Fr. v. Müller, Neubauer, Hahn u. a.)

Die tägliche Kreatininausscheidung beträgt durchschnittlich 1 bis 2 g im Tag. Die Höhe der Ausscheidung bleibt ziemlich

konstant und ist unabhängig von vermehrter Muskeltätigkeit oder von Art und Menge des Nahrungseiweißes. Zugeführtes Kreatinin wird vollständig wieder ausgeschieden. Die Kreatininbildung ist anscheinend im atrophischen Muskel im Sinne einer verminderten Ausscheidung gestört und zwar bei den primären, wie bei den sekundären Atrophien.

Kreatinurie wird beim erwachsenen Menschen nur bei krankhaften Zuständen beobachtet. Ihre Ursache liegt möglicherweise in einer Unfähigkeit des Muskels, Kreatin zu bilden und zu verwerten, in einer niedrigen Einstellung der Nierenschwelle oder in einer vermehrten Kreatinbildung bei Gewebszerfall.

Physiologisch dagegen ist die Kreatinausscheidung bei Kindern bis ungefähr zur Vollendung der Pubertät. Man sah die Ursache dieser Erscheinung in einer gewissen Unreife des kindlichen Muskelstoffwechsels. Wahrscheinlicher ist jedoch, an einen Zusammenhang mit dem Fehlen des offenbar für den intermediären Kreatinstoffwechsel wichtigen Geschlechtshormones zu denken.

Die Frage nach dem Schicksal des Kreatins und seiner Umwandlung in Kreatinin wurde in zahlreichen experimentellen Untersuchungen zu klären gesucht.

So machte Folin (1904) die Beobachtung, daß Verfütterung von Kreatin keinen Einfluß auf die Ausscheidung von Kreatinin ausübte. In kleinen Mengen zugeführt wurde Kreatin vollständig zurückbehalten; bei Verabreichung größerer Mengen dagegen wurde ein Teil davon unverändert ausgeschieden. Der gesunde Organismus hat also die Fähigkeit, Kreatin bis zu einem gewissen Schwellenwert vollständig zu verarbeiten. Ist diese Grenze überschritten, dann erfolgt die Ausscheidung. Aus der Tatsache, daß die Kreatininausscheidung bei den Versuchen nicht zunahm, schließt Folin, daß im Organismus eine Umwandlung von Kreatin in Kreatinin nicht vorkommt. Er hält Kreatin für einen wesentlichen Gewebsbestandteil und Kreatinin für ein Stoffwechselendprodukt; beide Substanzen stellen in biologischer Hinsicht also etwas durchaus Verschiedenes dar.

Folins Versuche wurden von vielen Forschern teils bestätigt, teils abgelehnt. So fanden Rose und Dimmit (1916), daß beim Menschen die Verabreichung großer Mengen von Kreatin doch einen Anstieg der Kreatinin-Ausscheidung bewirkte. Die beiden Forscher halten es deshalb für wahrscheinlich, daß Kreatin im Körper in Kreatinin übergeführt wird. Der größere Teil des verabreichten Kreatins wurde bei ihren Versuchen unverändert ausgeschieden, Im Gegensatz dazu war die Verabreichung von Kreatinin nicht von Kreatinurie begleitet, was vermuten läßt, daß im Organismus die Reaktion Kreatin - Kreatinin ein irreversibler Vorgang ist.

Benedikt und Osterberg untersuchten die Ergebnisse bei längerer Kreatin-Verabreichung. Sie verfütterten einem Hunde kleine Mengen Kreatin täglich über 70 Tage. Dabei fanden sie, daß

Kreatinurie erst am 10. Tage nach Beginn der Kreatin-Verabreichung eintrat und bis zu dem Tag dauerte, an dem die Kreatinverfütterung wieder eingestellt wurde. Von den 32,9 g Kreatin, die während der 70 Tage gegeben wurden, ließen sich im ganzen nur 13 g zurückgewinnen, 19,9 g sind also von den Geweben zurückbehalten worden. Eine täglich vermehrte Kreatinin-Ausscheidung setzte ungefähr nach einer Woche ein und hielt die ganze Versuchszeit und darüber hinaus noch 7 Wochen an. Das ausgeschiedene Extra-Kreatin betrug 4,8 g, also 29,1% des behaltenen Kreatins. Die anderen 14,1 g konnten nicht als Kreatin oder Kreatinin im Urin nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse sind von Wichtigkeit, weil sie zeigen,

1. daß Kreatin in Kreatinin umgewandelt wird und
2. daß diese Umwandlung kein direkter Vorgang ist, sondern daß es sich wahrscheinlich um eine vorläufige Speicherung des Kreatins im Gewebe handelt und endlich
3. daß Kreatin nur ein Endprodukt des Kreatinstoffwechsels ist, und das Kreatin auch noch einer anderen Stoffwechselbahn folgt.

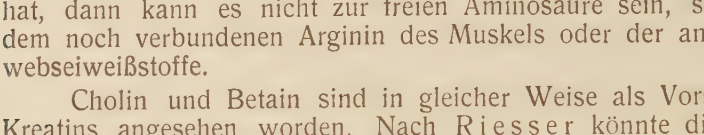
Ähnliche Resultate haben Chanutin an Ratten, Rose, Ellis und Helming am Menschen beobachtet.

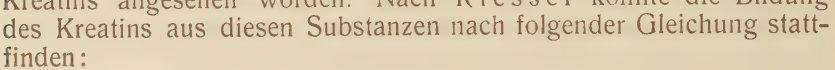
Vor kurzem haben Chanutin und Silvette die Frage behandelt, weshalb sich das verabreichte Kreatin nicht vollständig zurückgewinnen ließ, entweder als Extra-Kreatin oder als Kreatinin. Sie injizierten Ratten, denen die Nieren herausgenommen wurden, Kreatin und untersuchten die verschiedenen Gewebe. Es zeigte sich, daß nach Injektionen größerer Mengen Kreatin in der Leber und in den Muskeln gespeichert wurde, daß sich aber das ganze Kreatin trotzdem nicht vollständig zurückgewinnen ließ. Es mußte also ein Teil des Kreatins vom Körper zersetzt worden sein. Auch diese Ergebnisse sprechen dafür, daß Kreatin eine Vorstufe des Kreatinins ist, daß aber sein Abbau nicht in dieser Richtung beschränkt ist.

Über die Herkunft des Kreatins bestehen zwei Anschauungen. Nach der einen entsteht es durch Abbau, nach der anderen durch Synthese. Es liegt nahe, bei der Bildung des Kreatins durch Abbau an die Beziehung zum Arginin zu denken, das ihm chemisch sehr nahe steht (Knoop, Neubauer). Man versuchte nun auch, diese Ansicht durch den Tierversuch zu stützen. So verfütterte man alle jene Eiweißstoffe, die mit dem Arginin verwandt sind und die bei der Bildung von Kreatin in Frage kämen: Guanidokapronsäure, Methylguanidokapronsäure, Methylguanidobuttersäure und Methylarginin. Dabei ließ sich jedoch zeigen, daß all diese Stoffe weder einen Einfluß auf die Menge des ausgeschiedenen Kreatinins, noch auf den Kreatingehalt der Muskeln ausübten. Die Toleranz für diese Stoffe ist beim stoffwechselgesunden Tier ebenso groß wie für Kreatin. Die fehlende Kreatinurie ist als Gegenbeweis für die Möglichkeit einer Entstehung durch Abbau allerdings nicht zu ver-

werten, weil ja auch zugeführtes Kreatin vom Organismus verarbeitet wird, d. h. seine Bildung im Muskel erspart. Aber auch die Betrachtung der quantitativen Kreatinausscheidung zeigt, daß das Kreatin zum größten Teil nicht aus dem Arginin stammen kann, sondern daß dafür andere Substanzen in Frage kommen müssen (E. Krauss). Wenn Kreatin irgend eine biologische Verwandtschaft mit Arginin hat, dann kann es nicht zur freien Aminosäure sein, sondern zu dem noch verbundenen Arginin des Muskels oder der anderen Gewebseiweißstoffe.

Cholin und Betain sind in gleicher Weise als Vorstufen des Kreatins angesehen worden. Nach Riesser könnte die Bildung des Kreatins aus diesen Substanzen nach folgender Gleichung stattfinden:





Aber auch diese Möglichkeit konnte bisher durch experimentelle Befunde nicht bewiesen werden.

Dagegen besitzt die Annahme, daß Kreatin durch Synthese entsteht, aus dem Studium der pathologischen Stoffwechselvorgänge bei der Muskeldystrophie wichtige experimentelle Stützen. Die Möglichkeit dieser Synthese ist darin begründet, daß Versuche, wie sie vor allem von Bergmann ausgeführt wurden, eine künstliche Darstellung des Kreatins aus Sarkosin ermöglichten. Der Nachweis der Kreatinsynthese am stoffwechselgesunden Organismus konnte natürlich nicht gelingen, da ja, wie schon erwähnt, der Körper mit normalem Stoffwechsel den zum Nachweis nötigen Stoff verwerten kann. Anders verhält es sich bei stoffwechselgestörten Menschen, bei denen Kreatinurie besteht. Sie sind zur weiteren Klärung der Fragen der Kreatinsynthese deswegen geeignet, weil einerseits ihre Kreatinurie abhängig ist von der Art und Menge des zugeführten Eiweißes, andererseits weil sie zugeführtes Kreatin je nach der Schwere ihres Leidens mehr oder weniger ausscheiden.

Bei solchen Kranken schien es tatsächlich möglich, die Bildung von Kreatin auf synthetischem Wege nachweisen zu können. Gibson und Martin fanden in der Gelatine einen Stoff, der schon in einer Menge von 50 — 55 g eine Erhöhung der Kreatinurie um 40% hervorrief. Brand entdeckte, daß Verfütterung von Guanidoessigsäure und besonders von Glykokoll ebenfalls eine bedeutende

Erhöhung der Kreatinurie zur Folge hatte (siehe auch Harris, Sanberg, Ringer). Andere Eiweißkörper wie Alanin und Glutaminsäure hatten keine derartige Wirkung, mit Ausnahme der Aminobuttersäure, die eine geringe Erhöhung der Kreatinausscheidung hervorrief. Bei den Versuchen von Brand gingen 4 – 8% des zugeführten Glykokolls in Kreatin über. Die Erhöhung der Kreatinurie zeigte aber bei gleichmäßiger Glykokollzufuhr bei den verschiedenen Patienten ganz unterschiedliche Ausmaße je nach der Fähigkeit ihrer Kreatinverwertung (Thomas).

Die durch die genannten Eiweißstoffe, insbesondere durch Glykokoll, hervorgerufene Erscheinung der erhöhten Kreatinurie läßt vermuten, daß aus dem zugeführten Glykokoll durch Synthese Kreatin gebildet wird und zwar durch Neubildung der Guanidogruppe auf dem Wege Glykokoll-Hydantoinsäure-Guanidoessigsäure. Für diese Synthese spricht auch das Ergebnis des von amerikanischen Autoren gemachten Versuches, bei welchem sie durch gleichzeitige Gaben von Benzoesäure das zugeführte Glykokoll neutralisierten und so die Erscheinung der Mehr-Kreatinurie zum Verschwinden brachten, d. h. die Kreatin-Synthese verhinderten.

Die durch Glykokollzufuhr bedingte erhöhte Kreatinausscheidung sinkt nach 2 — 3 Wochen trotz gleichbleibender Glykokollverabreichung auf ihren alten Stand zurück. Man glaubt deshalb, daß sich unter der Einwirkung des Glykokolls der pathologische Stoffwechsel wieder mehr normalen Verhältnissen nähert und gleichzeitig die anatomische Struktur des Muskelbündels wieder herstellt. Dies zeigt sich nicht nur in dem Absinken der Kreatinurie, sondern auch in der Hebung der Kreatintoleranz und in der erhöhten Ausscheidung von Kreatinin. Gerade diese Tatsache ist von besonderer Bedeutung, da die ausgeschiedene Kreatininmenge einen Hinweis auf die Größe der funktionierenden Muskelmasse gibt und in der gesteigerten Ausscheidung des Kreatinins also ein Beweis für die Gesundung der Muskeln zu sehen ist.

Diese meist spät einsetzende Zunahme der Kreatininurie wird mit der Einwirkung des Glykokolls auf die Muskeleiweißstoffe in Zusammenhang gebracht. Glykokoll dient offenbar nicht nur dem unmittelbaren Aufbau des Kreatins, sondern wirkt auch anregend auf die Reparatur der degenerierten Muskelfasern (Milhorat). Im selben Sinne sind die Beobachtungen von Brand, Harris und Sandberg zu deuten, die an ihren Patienten beobachteten, daß während der Glykokollverabreichung Schwefel und Stickstoff vom Körper zurückgehalten wurden.

Die zahlreichen Untersuchungsergebnisse zeigen also, daß dem Glykokoll im Stoffwechsel des Muskels eine wichtige Rolle zukommt. Umso bedeutender waren diese Erkenntnisse, als man bis dahin der Muskeldystrophie völlig machtlos gegenüber stand und sich nunmehr die Möglichkeit einer causalen, offenbar erfolgreichen Therapie eröffnete. Thomas berichtete nämlich, daß mit dem Ein-

treten der beschriebenen Stoffwechselveränderungen sich das Befinden der Kranken in auffallender Weise besserte. Es trat zunächst, meist in den am stärksten erkrankten Muskeln zuerst ein Gefühl auf, das die Patienten an ein Reißen und Krabbeln erinnerte. Später begann das Müdigkeitsgefühl zu schwinden, die Kranken fühlten sich frischer, die Funktionstüchtigkeit mancher Muskeln wurde so gehoben, daß Bewegungen ausgeführt werden konnten, die lange vorher nicht mehr möglich waren. Wurde die Glykokollverabreichung unterbrochen, dann verschlimmerte sich der Zustand bis zur ursprünglichen Schwere.

Kostakow und Slauck veröffentlichen 1933 die Ergebnisse einer systematischen Glykokollbehandlung bei 7 Kranken mit Muskeldystrophie, darunter einem 5jährigen Kind. Vor der Behandlung wurde bei jedem Patienten durch eine Kreatinbelastung die Verwertungsfähigkeit für diesen Stoff festgestellt. Bei allen Veränderungen, die sich während der Behandlung im Befinden der Patienten einstellten, wurde die Größe der Kreatin- und Kreatininausscheidung bestimmt, um gegenseitige Beziehungen sicher erfassen zu können. Die tägliche Zufuhr von 15 g Glykokoll erzielte bei allen Kranken eine vermehrte Kreatinausscheidung. Auch sonst entsprachen die durch Glykokoll hervorgerufenen Umstimmungen im Stoffwechsel und die Veränderungen des Befindens der Kranken den von Thomas berichteten Beobachtungen.

Einen besonders guten Erfolg, der einer Heilung nahe kommt, glauben die Autoren bei dem jüngsten, 5jährigen Kranken zu sehen. Die beigegebene Kurve läßt nach Beginn der Behandlung den charakteristischen Kreatinanstieg erkennen, der nach 3 Wochen wieder auf den Ausgangspunkt zurückging. In dieser Zeit wurde zugeführtes Kreatin zu 100% ausgeschieden; der Körper besitzt offenbar in dieser Periode noch kein Verwertungsvermögen für Kreatin. Zum Schluß der Behandlung nach 5 Monaten wurde bei Kreatinbelastung nur mehr 15% ausgeschieden, was nach der Ansicht von Kostakow und Slauck für eine Gesundung des intermediären Muskelstoffwechsels spricht. Es wäre gerade in diesem Fall interessant zu wissen, ob die Besserung nicht nur vorübergehend war, sondern tatsächlich zur Heilung führte.

Gleichlaufend mit diesen Versuchen haben die beiden Autoren 4 Fälle von secundären Muskelatrophien, bei denen ebenfalls Kreatinurie bestand, mit Glykokoll behandelt. Hier wurde weder erhöhte Kreatinausscheidung, noch Besserung der Kreatintoleranz erreicht. Auch klinisch ließ sich am Zustand der Kranken keine Veränderung feststellen. In zweifelhaften Fällen scheint deshalb die Reaktion auf Glykokoll differentialdiagnostisch verwertbar zu sein.

Die Erfolge der Glykokolltherapie versuchte Milborat durch gleichzeitige Verabreichung von Phosphat zu steigern. Er gab Recresal an Gesunde und an Dystrophiker, ohne eine Veränderung im Kreatinstoffwechsel zu beobachten. Dagegen erreichte er bei letz-

teren durch gleichzeitige Gaben von Glykokoll + Recresal eine Steigerung der Kreatinurie, die höher war als bei Glykokoll allein. Die Ursache dieser Erscheinung ist vielleicht darin zu sehen, daß die Zufuhr von Phosphat den Bestand des Muskels an Kreatinphosphorsäure erhöht und dadurch mehr Glykokoll in die Muskeln gezogen wird. Schließlich könnte man sich auch vorstellen, daß der erhöhte Phosphatgehalt die Durchlässigkeit des Muskels für Kreatin erhöht und auf diese Weise die erhöhte Kreatinurie bedingt.

In der Literatur finden sich noch zahlreiche Berichte über Ergebnisse mit der Glykokollbehandlung. Uerechia und Retezeanu hatten nur verhältnismäßig günstige Erfolge. Auffallend war der Unterschied in der Besserung bei zwei Brüdern. Trotz der gleichen Dosierung überwog die Besserung bei dem nur um 2 Jahre älteren Bruder. Gute Erfolge berichten noch Strube, Boothby, Remen, Chanitin, Royster, Tripoli und Beard. Keine Erfolge sahen dagegen Brand und Harras.

IV. Beschreibung eines mit Glykokoll behandelten Falles von progressiver Muskeldystrophie (in der Kinderklinik München).

Es folgt die Beschreibung eines mit Glykokoll behandelten Falles von Muskeldystrophie bei einem $11^1/_2$ Jahre alten Knaben. Kostakow und Slauck glauben, daß in diesem Alter die Aussichten der Glykokollbehandlung günstiger sind als bei älteren Knaben. Dagegen kamen Milborat und andere Autoren auf Grund von Behandlungsergebnissen zu der gegenteiligen Anschauung. Auch die vorher erwähnte Beobachtung, daß bei 2 dystrophischen Brüdern trotz gleicher Glykokolldosierung die Besserung bei dem um 2 Jahre älteren überwog, spricht mehr für die letzte Ansicht. Demnach wäre die Prognose in unserem Falle zum mindesten zweifelhaft zu stellen.

Anamnese: $11^1/_2$ Jahre alter Knabe. Bei der Zeugung Vater $23^1/_2$, Mutter $18^1/_2$ Jahre alt. Es handelt sich um einen reinen Fall von Dystrophia musc. progressiva, der bereits vor Einlieferung in die Klinik von einem Arzt behandelt wurde. 1. illegt. Kind, rechtzeitig und normal geboren, Schwangerschaft komplikationslos. Die Großmutter väterlicherseits hatte mit 40 Jahren doppelseitige „Hüftnervenentzündung“ und konnte mit 55 Jahren wegen Lähmung beider Beine nicht mehr gehen, dabei versagten ihr die Beine vor allem in den Knien. Muskelschwund oder Verdickungen waren nicht vorhanden. In der Familie sonst nichts besonderes. Keine Konsanguinität.

Kräftige Entwicklung; Laufen erlernt mit 13 — 14 Monaten. An Kinderkrankheiten waren nur Keuchhusten vorangegangen, sonst war der Knabe immer gesund und widerstandsfähig. Sinne intakt.

Im Alter von 6 Jahren trat allmählich Mattigkeit in beiden Beinen auf, und man bemerkte, daß die Oberschenkelmuskulatur unterentwickelt blieb. Beginnende X-Beinstellung wurde in der orthopädischen Klinik mit Einlagen behandelt. Der Knabe ermüdete beim Gehen sehr schnell. Beim Knieebeugen sank er in sich zusammen und konnte sich aus eigener Kraft nicht mehr aufrichten. Gelenke waren gesund. Beim Gehen wurde der Oberkörper nach vorne geneigt, auch sonst wurde der Gang als „eigentümlich" bezeichnet. Im Verlauf von 2 Jahren bildete sich Hohlfußstellung aus. Die Schwäche der Muskeln nahm derart zu, daß er mit 8 Jahren nur mehr eine Stunde gehen konnte. Dagegen radelte er gern und mit größerer Ausdauer (typisch). Geistige Entwicklung normal. Zittern beim Schreiben. Er wird über die Krüppelfürsorge in die Klinik gebracht.

Untersuchungsbefund:

Frischer, geweckter Knabe, der auf alle Fragen zuverlässig antwortet. Sehr guter Ernährungszustand und Turgor. Panniculus reichlich und straff.

Haut rein; an den Knien und Unterschenkeln zahlreiche Narben vom Hinfallen.

Handteller und Fußsohlen stark hidrotisch, nach eigener Aussage beim Schreiben immer nasser Federhalter und oft kalte Füße.

Skelett: Kopfform rund, flaches Hinterhaupt, Thorax sehr breit und kräftig. Wirbelsäule gerade; in der Lendengegend besteht mittelstarke Lordose, die nicht fixiert ist und nur beim Stehen und Gehen auftritt. Obere Extremitätenknochen normal. Untere Extremitätenknochen gleich lang. Kniekontur wegen Atrophie der Muskeln auffallend hervortretend. Beiderseits starke Hohlfußbildung und tendinös fixierter Spitzfuß. Rechts die 4. und 5. Zehe wohl durch Schuhe halluxwärts verbogen. Muskulatur an den oberen Extremitäten, an Thorax und Bauch kräftig entwickelt. Weder Scapula alata noch „lose" Schultern, Affen- oder Krallenhand. Kraft der Hände gleichmäßig und durchaus altersgemäß. Beuger, Strecker und Adduktoren (Pectoralis) sowie Ein- und Auswärtsroller sind kräftig und normal funktionierend.

An den unteren Extremitäten fällt die starke Atrophie und Hypotonie der Oberschenkelmuskeln, besonders der Streckergruppe, weniger der Adduktoren auf; die Beuger sind nach Größe und Beschaffenheit ziemlich normal. An der Beckengürtelmuskulatur sind die MM. glutaei mächtig entwickelt, ihr Relief ist jedoch unförmig und ohne Zeichen von Konturen und Muskelspiel. Konsistenz prall, jedoch nicht muskulös (Pseudohypertrophie!)

Rückenstreckermuskulatur im sakralen und lumbalen Teil deutlich geschwächt.

Am Unterschenkel fällt die Schwäche der Wadenmuskulatur auf, sowie die nach distal sich schnell kegelförmig verjündende Form derselben. Kein vergrößerter Wadenumfang.

Beiderseits mittelstarke Achillessehnenkontraktur.

Peroneusgruppe nicht deutlich in Mitleidenschaft gezogen. Der Spitzfuß ist nicht durch Peroneusschwäche bedingt.

Funktionen:

Beim Gehen und Stehen starke Lordose, Gang wackelig und unsicher, etwas stampfend, jedoch kein eigentlicher Entengang. Im Sitzen wenig Lordose.

Beim Kniebeugen tritt nach Beugung der Knie um etwa 45° eine so hochgradige Schwäche ein, daß der Knabe zusammensinkt. Wegen der Schwäche der Streckergruppe kann er sich nicht aus der Hockstellung erheben, sondern muß sich unter heftiger Zuhilfenahme der Arme und nach Streckung der Beine durch einen Ruck aufrichten. Adduktoren funktionieren gering, Beugefunktion nicht gestört. Stehen auf den Fußspitzen wegen der Gatrocnemiusschwäche nicht möglich. Pro- und Supination sind ziemlich normal. Augen ohne Besonderheiten, etwas ödematöse Lider, Lidspalten ein wenig schief gestellt. Ohren und Nase o. B. Pupillen reagieren auf Licht und Co. Achillessehnenreflex beiderseits etwas träge, aber jedesmal auslösbar.

Patellarreflex — beiderseits nicht zu bekommen.

Kremaster- und Bauchdeckenreflexe normal. Kein Kernigsches Phänomen. Etwas Schrifthaut. Facialis vollständig intakt. Sensibilität, auch feine Unterscheidung zwischen spitz und stumpf, nicht gestört. Keine Ataxie, keine Hyperaesthesie.

Drüsen nirgends vergrößert. Leichte Struma. Herz in normalen Grenzen, Töne rein, Puls normal, Lungen o. b., Leber und Milz nicht vergrößert, Mund und Rachenhöhle normal.

Es wurde bei dem Kind zunächst über eine gewisse Zeit der Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsel bestimmt und dann erst mit der Glykokolltherapie begonnen. Dabei bekam es 3×10 g Glykokoll und wurde nach einer Pause mit dem billigeren Präparat Glykhepar weiterbehandelt Dazu kamen noch Turnübungen und Massage. 30 g Glykokoll mußten, wenigstens nach sehr vielen mitgeteilten Beobachtungen, eine typische Kreatinstoffwechselveränderung hervorrufen, die im Sinne einer, zum mindesten vorübergehenden Einregulierung dieses Stoffwechsels in normale Bahnen zu deuten ist. Wir konnten nun in unserem Fall eine derartige Änderung in der Kreatinausscheidung nicht beobachten und es schien deswegen von vorneherein fraglich, ob mit der Glykokolltherapie in diesem Falle etwas zu erreichen sei. Diese Befürchtung traf leider zu, es konnte im Befinden des Kranken nicht die geringste Besserung erzielt werden. Ob mit größeren Gaben und Verabreichung über längere Zeit etwas zu erreichen gewesen wäre, scheint sehr unwahrscheinlich, da ja in unserem Falle der kindliche Organismus den zugeführten Aufbaustoff offenbar gar nicht verarbeiten konnte. In diesem Sinne spricht auch ein Fall von Beck, der trotz 44 tägiger Glykokollverabreichung

weder ein Ansteigen der Kreatinurie noch eine Besserung im Befinden seines Patienten bemerkte. Auch die übrigen von Beck behandelten Fälle zeigten in ihrer Stoffwechselveränderung ein ganz unterschiedliches Verhalten.

Warum nun Glykokoll in manchen Fällen zu weitgehender Besserung, in anderen, vor allem bei kindlichen Patienten, nicht einmal zu einer geringgradigen Beeinflussung des Muskelstoffwechsels führt, ist nicht mit Sicherheit zu sagen. Offenbar bestehen wesentliche Unterschiede im Muskelstoffwechsel des kindlichen und des erwachsenen Organismus, die ja schon aus dem verschiedenen Verhalten der normalen Kreatinkurven zu vermuten sind. Beim Kind handelt es sich wohl nicht nur um eine Entgleisung des Kreatinstoffwechsels, sondern sicher noch um andere, bisher unbekannte primäre oder secundäre pathologische Veränderungen.

Wir halten es deshalb für fraglich, ob beim kindlichen Organismus wenigstens Glykokoll als Mittel zur causalen Behandlung der Muskeldystrophie zu werten ist.

V. Kreatin-Kreatininstoffwechsel-Studien bei 4 gesunden, ungefähr gleichaltrigen Kindern.

Der Kreatinstoffwechsel des Kindes unterscheidet sich bis zur Pubertät von dem des Erwachsenen durch die physiologische Ausscheidung von Kreatin. Die Wertung dieses Auftretens als diagnostischer Faktor bei der Muskeldystrophie und anderen Erkrankungen ist deshalb beim Kind nicht zu gebrauchen. Dagegen verwendet man die auf Glykokollverabreichung auftretende Stoffwechseländerung als diagnostisches Kriterium. Daß beim Kinde auch diese nicht kennzeichnend ist, beweist die Kreatinstoffwechselkurve bei unserem Kranken (Kurve V). Im übrigen hilft die Prüfung der Kreatintoleranz die Diagnose der Muskeldystrophie auch beim kranken Kind zu sichern.

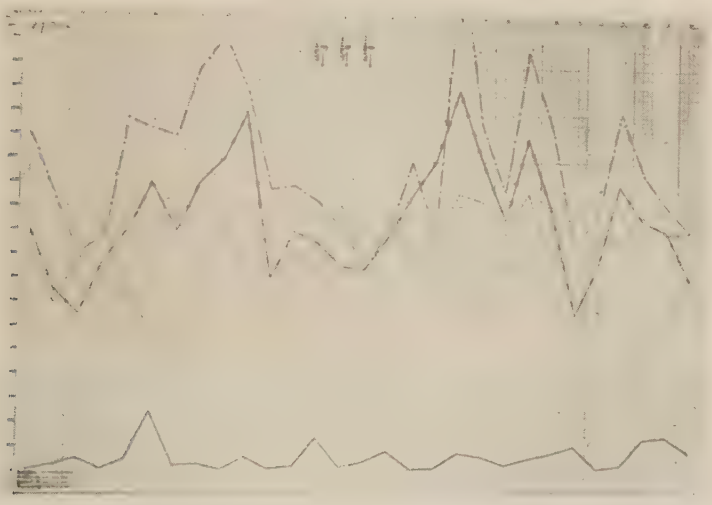
Um die krankhaften Veränderungen des Kreatin-Kreatininstoffwechsels bei unserem Fall sicher zu erkennen, wurden seine in einer Kurve dargestellten Werte mit jenen von 4 gesunden Kindern, 3 Knaben und einem Mädchen im Alter von 11 — 12 Jahren verglichen.

Die Kreatin-Kreatininwerte wurden nach der Methode von Folin bestimmt.

Kurve I: Johann P., 11 Jahre alt, gesund,
Größe 143 cm, Gewicht 38,2 kg.

Diese Kurve steht mit einem Kreatinkoeffizienten von 21,7 dem erwachsenen Typ sehr nahe. Am 6. Tag der Beobachtung stieg der Kreatinwert auf 240 mg, später sank er einigemale auf 0. Auch in der Kreatininausscheidung bestehen derartige Schwankungen.

Aufallend ist die verminderte Kreatininausscheidung am 6. Tag bei dem gleichzeitigen, hohen Kreatinwert. Ein Zusammenhang scheint jedoch nicht zu bestehen, denn am 11. Tag sinkt die Kreatininausscheidung auf 400 mg bei einem Kreatinwert von Null. Der Durchschnittswert der Kreatininausscheidung betrug 800 mg mit Schwankungen von + 380 mg und — 480 mg. Die Kreatinausscheidung war im Durchschnitt 48 mg mit Schwankungen von + 192 mg und — 48 mg. Am 13., 14. und 15. Tag wurden täglich 10 g Glykokoll gegeben. Die Kreatinwerte betrugen an den darauffolgenden 4 Tagen 80, 0, 0 und 60 g, wurden also durch das Glykokoll nicht beeinflußt. Dagegen ließ sich in der Kreatinausscheidung mit Werten von 1020, 960, 1180 ein leichter Anstieg feststellen, der aber bei den großen Schwankungen der Kreatininwerte nicht mit Sicherheit auf den Einfluß des Glykokolls zurückgeführt werden kann.

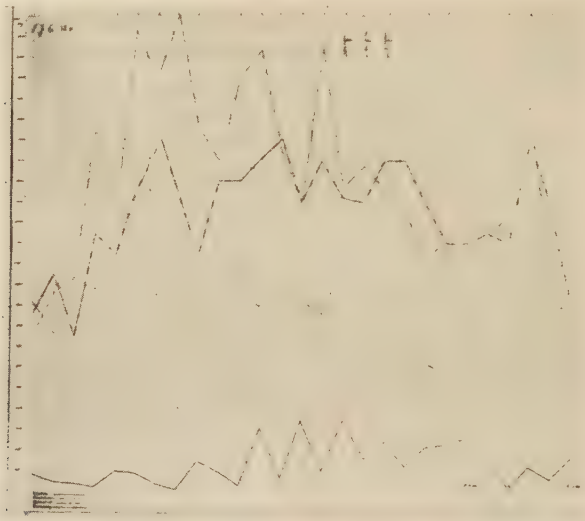


Kurve I: Gesunder Knabe J. P., 11 Jahre alt. Glykokollbelastung am 13., 14. und 15. Tag.

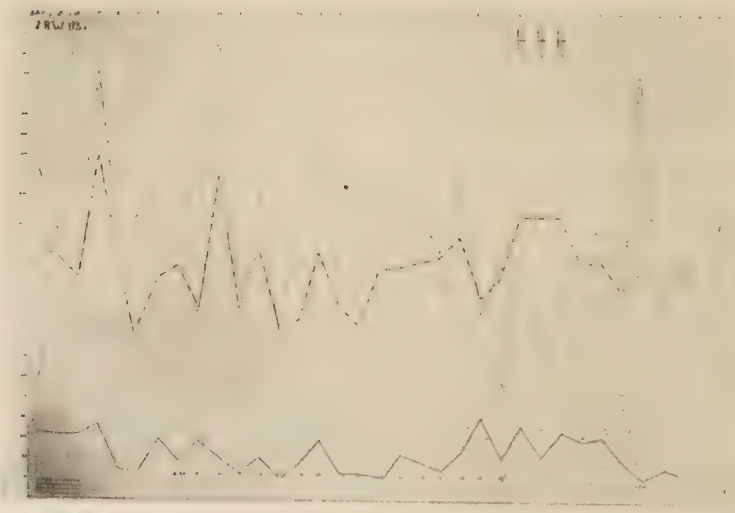
Kurve II: Joseph G., 12 Jahre alt, gesund, Größe 156 cm, Gewicht 44,3 kg.

Diese Kurve unterscheidet sich von der vorigen durch die hohen Kreatinwerte, die im Durchschnitt 340 mg mit Schwankungen von + 218 und — 123 mg betrugen. Sie weicht also vom Typ der Erwachsenen-Kurve deutlich ab. Die Kreatininwerte schwankten auch hier beträchtlich, der Koeffizient war 22,4, er kommt also dem eines Erwachsenen nahe. Der Durchschnittswert betrug 980 mg mit + 340 und — 220 mg Schwankungen. Am 6., 8. und 10. Tag stiegen die Kreatinwerte über 300 mg bei unveränderter Kreatininausscheidung. Es lassen sich also auch hier keine gegenseitigen Beziehungen in der Ausscheidungsgröße dieser Stoffe feststellen.

3 malige Glykokollverabreichung von 10 g am 16., 17. und 18. Tag blieb ebenfalls ohne jegliche Wirkung.



Kurve II: Gesunder Knabe J. G., 12 Jahre alt. Glykokollbelastung am 16., 17. und 18. Tag.



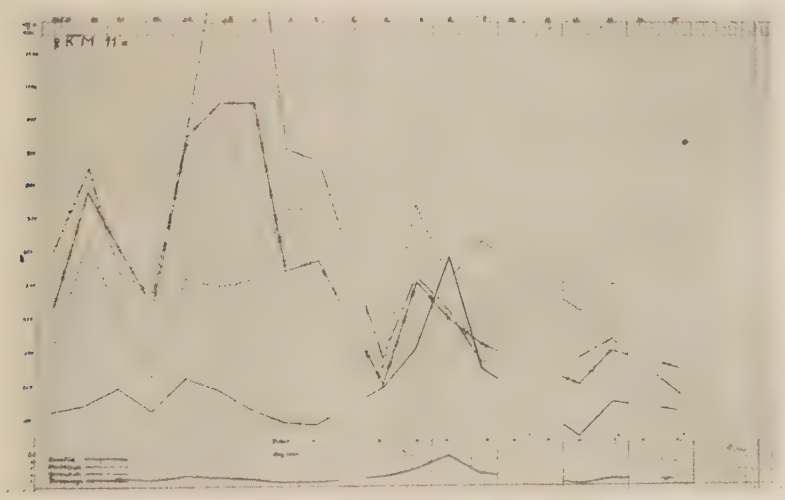
Kurve III: Gesunder Knabe R.W., 12½ Jahre alt. Glykokollbelastung am 25., 26. und 27. Tag.

Kurve III: Rudolf W., 12½ Jahre alt, gesund, Größe 152 cm, Gewicht 40,8 kg.

Der Kreatindurchschnittswert ist hier wie der vorige sehr hoch; er betrug 135 mg mit Schwankungen von + 125 mg und – 115 mg. Am 23. Tag stieg er auf 320 mg bei einem Kreatininwert von 720 mg. Am 17. Tag wurde überhaupt kein Kreatin ausgeschieden. Der Durchschnittswert des Kreatinins war 837 mg mit + 600 und – 377 mg Schwankungen. Der Kreatininkoeffizient betrug 20,5. Nach der Glykokollbelastung am 25., 26. und 27. Tag wurden 220, 240, 160 mg Kreatin und 760, 920 und 900 mg Kreatinin ausgeschieden. Es besteht also auch hier kein Einfluß des Glykokolls auf die Höhe der Ausscheidungen.

Kurve IV: K. M., 11 Jahre alt, Mädchen, gesund.

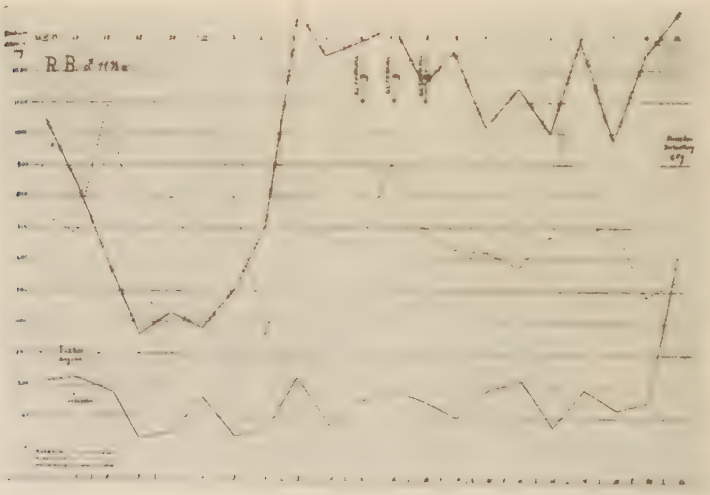
Diese Kurve unterscheidet sich von den vorigen durch ihre hohen Kreatinwerte, die am 13. Tage 580 mg erreichten. Der Kreatindurchschnitt betrug 195 mg mit + 385 mg Schwankungen. Dagegen erreichte der Durchschnittswert der Kreatininausscheidung nur 527 mg mit + 216 und – 304 mg Schwankungen. Aus der Kurve ist zu entnehmen, daß der Stoffwechsel dieses Mädchens noch bedeutend weniger dem Typ des Erwachsenen sich nähert, als dies bei den Kurven der ungefähr gleichaltrigen Knaben zu beobachten war. Nachdem bei Mädchen das Geschlechtshormon im intermediären Stoffwechsel früher eine Rolle spielt, wäre eigentlich zu erwarten, daß Mädchen die endgültige Form ihres Muskelstoffwechsels früher erreichen als Knaben.



Kurve IV: Gesundes Mädchen K. M., 11 Jahre alt.

Kurve V: Rudolf B., 11½ Jahre alt, leidet an Muskeldystrophie.

Es ist dies die Stoffwechselkurve unseres Kranken, bei dem die Glykokollbehandlung zu keiner Besserung des klinischen Zustandes führt. Die Kurve zeigt die Stoffwechsellage während der 11 Tage vor Beginn der Behandlung. Trotzdem es sich um einen reinen Fall von Muskeldystrophie handelt, läßt sich in dieser Zeit keine deutliche Abweichung von der Norm feststellen, sofern wir diese in den vorhin beschriebenen Kurven sehen dürfen. Bei den Schwankungen, die die Kreatin- und Kreatininwerte bei den gesunden Kindern zeigten, ist hier ein Kreatindurchschnitt von 142 mg mit + 138 und — 122 mg Schwankungen nicht als pathologisch zu betrachten. Auch eine durchschnittliche Kreatininausscheidung von 683 mg mit Schwankungen von + 417 und — 330 mg und ein Koeffizient von 19,2 zeigt keine deutliche Abweichung von den Werten der vorigen Kurven. Am 12., 13. und 14. Tag bekam das Kind täglich 10 g Glykokoll. Entgegen der zu erwartenden Reaktion blieb die Kreatinausscheidung auf derselben Höhe wie vor der Glykokollverabreichung, was dadurch zu erklären ist, daß das Glykokoll keinen regulierenden Einfluß auf den gestörten Muskelstoffwechsel hatte, bezw. diesen nicht ausüben konnte. Damit im Zusammenhang steht wohl auch das Fehlen jeglicher Besserung des klinischen Bildes und des Allgemeinbefindens. Auch in der Woche nach der Glykokollverabreichung änderte sich nichts an den Werten der Ausscheidungen. Die Kreatinbelastung am 21. Tag mit 1,5 g Kreatin brachte ein Ansteigen der Kreatinausscheidung auf 640 mg, also die für die Muskeldystrophie typische Erscheinung der verminderten Kreatintoleranz.



Kurve V: Kreatin-Kreatininstoffwechselkurve des dystrophischen $11^1/_2$ Jahre alten Kindes R. B. Glykokollgaben am 11., 12. und 13. Tag.

Diese Vergleiche zeigen, daß auch bei gesunden, gleichaltrigen Kindern die Kreatin- und Kreatininausscheidung in ihren Größen sehr stark schwanken. Die Kreatinausscheidung in diesem Alter liegt durchwegs niedriger, als bei ganz jungen Kindern; die Umstellung in die endgültige Stoffwechselform hat sich mit 11 Jahren also schon deutlich angebahnt. Sie kann bereits soweit fortgeschritten sein, daß an der Kurve keine großen Unterschiede gegenüber dem Erwachsenentyp festzustellen sind (Kurve I). Die von manchen Autoren vermuteten Beziehungen in der Kreatin- und Kreatininausscheidung im Sinne eines reziproken Verhaltens der ausgeschiedenen Mengen lassen sich aus unseren Kurven nicht mit Sicherheit erkennen. Auffallend ist die gegenüber den ersten 3 Kurven deutlich kindliche Stoffwechsellage bei dem Mädchen (Kurve IV). Die Bedeutung des bei Mädchen früher in das Stoffwechselgeschehen eingreifenden Geschlechtshormones ließe das Gegenteil erwarten. Die Glykokollbelastung machte nur bei Kurve I ein leichtes Ansteigen der Kreatininwerte. Die übrigen Kurven zeigen weder eine Beeinflussung der Kreatin-, noch der Kreatininausscheidung.

Die Kurve unseres muskeldystrophischen Kindes zeigt gegenüber denjenigen der gesunden keine charakteristischen Abweichungen in der Höhe und Regelmäßigkeit der Ausscheidung, die eine sichere diagnostische Abgrenzung erlauben würden. Dieser Befund zeigt, daß beim Kinde aus den Werten des ausgeschiedenen Kreatins allein die Krankheit nicht mit Sicherheit zu erkennen ist. Auch die auf Glykokollgabe zu erwartende, für die Krankheit typische Reaktion ist nicht eingetreten. Die Kreatinwerte lagen nach der Verabreichung ebenso hoch wie vorher. Beim Erwachsenen scheint das Ansteigen der Kreatinwerte nach Glykokollverabreichung als diagnostisches Kriterium verwendbar zu sein. Beim kindlichen Organismus dagegen ist offenbar aus dem Fehlen dieser Reaktion kein bindender Schluß auf die Diagnose zu ziehen.

Die Prüfung der Kreatintoleranz hatte auch bei unserem Fall ein positives Ergebnis. Ein großer Teil des verfütterten Kreatins wurde schon am 1. Tag ausgeschieden.

VI. Zusammenfassung.

I. Die Ergebnisse zahlreicher experimenteller Untersuchungen lassen das Wesen der Muskeldystrophie in einer Störung des Kreatinstoffwechsels erkennen. Die Vorstellung, daß Kreatin im Organismus aus dem Glykokoll entsteht, führte zu dessen Einführung in die Therapie der Muskeldystrophie. Als Mittel zur causalen Therapie darf Glykokoll trotz mancher guter Erfolge nicht betrachtet werden. Die Heilungsaussichten bei der Dystrophie des Kindesalters sind auch bei der Glykokollbehandlung noch gering.

II. Die Kreatin-Kreatininausscheidung eines Kindes mit Muskeldystrophie zeigt keine nennenswerten Abweichungen von der

Norm. Sie ist als diagnostisches Kriterium hier nicht zu gebrauchen, umso mehr als die Ausscheidung auch bei gesunden Kindern in ihren Mengenverhältnissen, wie gezeigt, großen Schwankungen unterworfen ist.

III. Eine Beeinflussung der Kreatinausscheidung durch Glykokollgaben ist beim gesunden Kinde nicht zu beobachten. Die vermehrte Kreatinausscheidung muß auch beim kranken Kinde vermißt werden. Aus ihrem Fehlen nach Glykokollgabe ist kein sicherer differentialdiagnostischer Schluß zu ziehen.

LITERATURVERZEICHNIS.

1. Benedikt und Osterburg: J. Biol. Chem. 56, 229 (1923).
2. Bing: Handbuch der inn. Med. Bd. 5, II. Teil.
3. Brand E., M. M. Harris, M. Sandberg u. A. I. Binger: am. J. Physiol. 90, 296 (1929).
4. Brand, Harris, M. Sandberg u. M. M. Lasker: J. Biol. Chem. 87 IX 1930.
5. Chanutin u. Silvette: J. Biol. Chem. 85, 179 (1929)/89, 765, 1930.
6. Chanutin: J. Biol. Chem. 67, 29, 1926.
7. Folin: J. of Physiol. 13, 66, 1918.
8. Folin: „Hammarstens Festschrift" Upsala Part 3, 1906.
9. Gibson Martin Buell: Muskularatrophies, Arch. Int. Med. 29, 83, Januar 1922.
10. Goralewski Godehard u. Elsbet Engel: Deutsche Med. Wschr. 1931/II.
11. Hough jr. Garry de N.: J. Amer. med. assoc. 101, 2113—2116, 1933.
12. Holt u. Howland: Diseases of Infancy & Childhood, New York.
13. Knoop: Zt. Physiol. Chem. 67, 489, 1910.
14. Kostakow u. Slauck: Ver. Dtsch. Ges. inn. med. 175—178, 1933.
15. Kostakow: Klin. Wochenschr. 1834, 219, 21.
16. Kuré u. Shigao, Okinaka: Klin. Wochenschr. 1930/I.
17. Catherina Magee M. S.: Kreatin u. Kreatinin metabalism. Americ. J. of Childrens Diseases 19 — 31 January 1932.
18. Munch Petersen, Carl Julius: (ugeskr. Laeg 1935, 77 — 80)
19. Neubauer: Handlexikon der Biochemie 4, 386, 1911.
20. Pfaundler, Schloßmann: Handbuch der Kinderheilkunde 21.
21. Riesser: G. Physiolog. Chem. 86, 215, 1913, 90, 221, 1914.
22. Rose u. Dimit: J. Biol. Chem. 77, 171, 1928.
23. Rose, Ellis u. Helming: J. Biol. Chem. 77, 171, 1928.
24. Stevens: Manual of Interal Med. Pa.
25. Stscherbach: Mschr. Psychiatr. 76.
26. Strube-Gerhardt: Med. Welt 1935, 192—194.
27. Thomas, Milborat u. Techner: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 29, 609, 1932, Z. Physiol. Chem. 205, 93, 1932.

Zum Schluß gestatte ich mir, Herrn Geheimrat Professor Dr. von Pfaundler für die liebenswürdige Überlassung des Materials und Übernahme des Referates meinen ergebenen Dank auszusprechen. Auch danke ich Herrn Dr. Malyoth für die freundliche Unterstützung und das mir bei der Herstellung der Arbeit bewiesene große Interesse.

CURRICULUS VITAE.

Ich, Morris Kanner wurde am 8. April 1911 zu New York City, New York U.S.A. geboren. Mit 6 Jahren kam ich in die Publicschool Brooklyn, New York. Im September 1923 trat ich in die Boys Highschool Brooklyn, New York ein, die ich im Jahre 1927 absolvierte. Dann studierte ich 4 Jahre an der Columbia-Universität New York.

Im Oktober 1933 immatrikulierte ich mich an der Universität München, um Medizin zu studieren. Die ärztliche Vorprüfung habe ich im Juli 1933 abgelegt. Meine sämtlichen vorklinischen und klinischen Semester verbrachte ich an der Universität München.